

⑩ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭57-65330

⑬ Int. Cl.³
B 01 J 23/34
C 07 D 277/56

識別記号

庁内整理番号
7624-4G
7306-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)4月20日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ イベルメクチンの水への可溶化

⑯ 特 願 昭56-121510

⑰ 出 願 昭56(1981)8月4日

優先権主張 ⑱ 1980年8月4日 ⑲ 米国 (U S)
⑳ 174957

㉑ 発 明 者 バクーカン・アルバート・ロー
アメリカ合衆国8817 ニュージャ
ーシー・エジソン・ロンバルディ
・ストリート17

㉒ 発 明 者 ジェームス・ビー・ウィリアムズ
アメリカ合衆国7728 ニュージャ
ーシー・フリーホルド・コヴェン
トリー・ドライブ41

㉓ 出 願 人 メルク・エンド・カムパニー・イ
ンコーポレーテッド
アメリカ合衆国 ニュージャ
ーシー・ローウエイ・イースト・リンカ
ー・アヴェニュー 126

㉔ 代 理 人 弁理士 岡部正夫 外3名

明 細 書

1. 発明の名称

イベルメクチンの水への可溶化

2. 特許請求の範囲

1. 表面活性剤及び水の溶液中のイベルメク
チン、非経口又は経口投与に適した水と混
り合う有機溶媒から選択された1またはそ
れ以上の補助溶媒及び非経口又は経口投
与に適した1またはそれ以上の基質から成
る安定化した水性処方物。
2. 非経口投与用に0.1~7.5%重量/容量
のイベルメクチン又は経口投与用に0.01
~2.0%重量/容量のイベルメクチン、4
~25%重量/容量の表面活性剤、10~
40%容量/容量の補助溶媒及び1~5%
重量/容量の基質を含有する特許請求の範
囲第1項記載の安定化した水性処方物。
3. 表面活性剤がポリオキシエチル化した植
物油、ポリオキシエチレンソルビタンモノ

(1)

イソオレエート、ポリオキシエチレンソル
ビタンモノステアレート及びポリソルベ
ート80から選択され、補助溶媒がグリセロ
ールフォルマル、プロピレングリコール、
グリセリン及びポリエチレングリコールか
ら選択され、基質がベンジルアルコール、
リドカイン、パラベン及びコリンから選択
される特許請求の範囲第2項記載の安定化
した水性処方物。

4. 表面活性剤がポリソルベート80であり、
補助溶媒がグリセロールフォルマル又は
プロピレングリコールであり、基質がベン
ジルアルコール又はリドカインである特許
請求の範囲第3項記載の安定化した水性処
方物。
5. 表面活性剤及び水の溶液中のイベルメク
チン、非経口又は経口投与に適した水と
混ざり合う有機溶媒から選択される補助溶
媒から成る特許請求の範囲第1項記載の安
定化した水性処方物。

(2)

6. 非経口投与用に0.1～7.5%重量/容量のイベルメクチン、又は経口投与用に0.01～2.0%重量/容量のイベルメクチン、ポリエチル化した植物油、ポリオキシエチレンソルビタンモノイソオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート及びポリソルベート80から選択される4～25%重量/容量の表面活性剤、グリセロールフォルマル、プロピレングリコール、グリセリン及びポリエチレングリコールから選択される10～40%容量/容量の補助溶媒を含有する特許請求の範囲第5項記載の安定化した水性処方物。
7. 表面活性剤がポリソルベート80であり、補助溶媒がグリセロールフォルマル又はプロピレングリコールである特許請求の範囲第6項記載の安定化した水性処方物。
8. 表面活性剤及び水の溶液中のイベルメクチン、非経口又は経口投与に適した1ないしそれ以上の基質を含有する安定化した水
- (3)

溶媒及び2) 非経口又は経口投与に適した1またはそれ以上の基質、の一方又は両方を含有する表面活性剤中にイベルメクチンを溶かし、こうして調製した溶液に水を加えて所望する液量にし、必要ならばpHを調節することから成る、イベルメクチンを含有する安定化した水性処方物を製造する方法。

12. 最終溶液が非経口投与用には0.1～7.5%重量/容量のイベルメクチン又は経口投与用には0.01～2.0%重量/容量のイベルメクチン；ポリオキシエチル植物油、ポリオキシエチレンソルビタンモノイソオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、又はポリソルベート80が4～25%重量/容量存在する表面活性剤；グリセロールフォルマル、プロピレングリコール、グリセリン又はポリエチレングリコールが10～40%容量/容量存在する補助溶媒を含有し、ベンジルア
- (5)

性処方物。

9. 非経口投与用に0.1～7.5%重量/容量のイベルメクチン、又は経口投与用に0.01～2.0%重量/容量のイベルメクチン、ポリオキシエチル化した植物油、ポリオキシエチレンソルビタンモノイソオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート及びポリソルベート80から選択された4～25%重量/容量の表面活性剤、^(1ないしそれ以上の)ベンジルアルコール、リドカインパラベン及びコリンのうちから選ばれた1またはそれ以上の1～5%重量/容量の基質から成る特許請求の範囲第8項記載の安定化した水性処方物。
10. 表面活性剤がポリソルベート80であり、基質がベンジルアルコール及びリドカインの一方又は両方である特許請求の範囲第9項記載の安定化した水性処方物。
11. 1) 1またはそれ以上の非経口投与に適した水と混ざり合う有機溶媒から成る補助
- (4)

ルコール、リドカイン、パラベン又はコリンのうちの1つまたはより以上が基質として1～5%重量/容量存在し、pHを8～8.5に調節する特許請求の範囲第11項記載の方法。

13. 表面活性剤がポリソルベート80であり、補助溶媒がグリセロールフォルマル又はプロピレングリコールであり、基質がベンジルアルコール又はリドカインの一方又は両方である特許請求の範囲第12項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

イベルメクチン(Ivermectin)は、新規かつ非常に強力な抗寄生虫剤であり、哺乳類における広範囲の内部寄生虫及び外部寄生虫に対して有用であるのみならず、殺物内部及び表面及び土壤中に見出される種々の寄生虫に対して農薬的に使用される。イベルメクチンは、1980年4月22日チャバラ及びフィッシャー(Chabala及びFisher)に付与さ

(6)

れた米国特許第 4,199,569 号中で開示されている。イベルメクチンは、22:23-ジヒドロC-076B1a及びB1bの約80:20の割合の混合物である。動物にイベルメクチンを投与する場合、非経口用処方物には、水溶液を使用するのが最も便利である。非水溶液は注射部位に刺激を与え、組織を破壊する原因となり、注射部位に於て活性成分を沈澱させ、粘度が高くなつて注射がしにくくなり、一般に経費がより高くなる傾向がある。非水性溶媒は受容されない味を有する傾向があるが故に、経口投与には水性液体処方物が非水性処方物よりも好ましい。

従つて、イベルメクチンの水性液体処方物を調製することが望ましい。しかし、イベルメクチンの水に対する溶解度は極めて低く、室温に於て1ml当たり約0.005mgである。

イベルメクチンは、表面活性剤を可溶化剤として使用することにより可溶化できる。このことによりミセル又は微小なコロイド状粒

(7)

安定化させる方法に関するものである。従つて、そのような溶液を記載することが本発明の一つの目的である。更にもう一つの目的は、そのような溶液を用いて調製することが可能な非経口及び経口処方物を記載することである。更にもう一つの目的は、そのような溶液及び処方物中に採用される可溶化剤、補助溶媒及び基質を記載することである。更に他の目的は、以下の記載を読むことにより明らかになるであろう。

本発明は、水及び表面活性剤から調製したイベルメクチンの水溶液に補助溶媒及び基質の一方又は両方を加えた場合の予期せざる溶液の安定性に基づいている。補助溶媒及び基質は、独立してイベルメクチン溶液の不安定性を減少させるが、補助溶媒及び基質を組み合わせると、溶液の安定性を更に驚くほど増加させるということが見出された。

イベルメクチン水溶液は、イベルメクチンを薬理学的に許容される表面活性剤に最初

(9)

子が形成され、これらがイベルメクチン分子を取り囲み、イベルメクチン分子から分離し、透明な水溶液を形成する。そのような溶液は、非経口又は経口投与用の液体処方物を調製するに足るだけの十分量の活性成分を含有する。しかし、そのようなミセル処方物は不安定であり、イベルメクチンは早く分解してしまうので商業的調製物として貯蔵寿命が不適当である。

この不安定性を研究している間に、或る種の補助溶媒及び/又は基質を使用すると不安定性が減少し、経口的又は非経口的投与に適した水性液体溶液が得られ、商業的調製物とし与えられるだけの十分な貯蔵寿命を有していたということが予期せずに見出された。

本発明はイベルメクチンを可溶化するための表面活性剤と、可溶化したことによつて生ずるミセル溶液を安定化させるためのある種の補助溶媒及び基質を使用することによつて、新規駆虫剤であるイベルメクチンを可溶化し、

(8)

溶解させることによつて形成される。最終処方物が非経口又は経口的投与のいずれかによつて、異なる表面活性剤が採用される。

非経口的使用の場合、薬理学的に受容される非イオン性の表面活性剤が採用される。そのような非イオン性の表面活性剤の例として、ポリオキシエチル化した植物油、ポリオキシエチレンソルビタンモノイソステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート〔ポリソルベート (Polysorbate) 80又はツイン (TWEEN) 80としても知られている〕等があげられる。好ましい表面活性剤はポリソルベート80である。

経口的に使用する場合、薬理学的に許容される非イオン性の表面活性剤又は陰イオン性の表面活性剤が採用される。非経口投与用処方物に使用した非イオン性の表面活性剤を、経口用処方物に使用することも可能であり、この場合もポリソルベート80が好ましい。

(10)

陰イオン性表面活性剤の例としては、ジオクチルナトリウムスルホサクシネート〔エアロゾル (Aerosol) OTとして知られている〕等があげられる。好ましい陰イオン性の表面活性剤は、ジオクチルナトリウムスルホサクシネートである。非イオン性及び陰イオン性表面活性剤のうち、最も好ましいものは、ポリソルベート80である。

イベルメクチン及び表面活性剤の水溶液は表面活性剤の含量が最終溶液の1ないし25%重量/容量となるように、イベルメクチンを表面活性剤に溶解することによつて調製される。イベルメクチンの含量は、非経口又は経口投与によつて異なる。非経口処方物の場合、イベルメクチンの含量は0.1~7.5%重量/容量であり、経口処方物の場合、イベルメクチンの含量は0.01~2.0%重量/容量である。次いで表面活性剤溶液に水を加え、透明な溶液とする。

採用する補助溶媒は、これらはイベルメク

(11)

リ、リドカインの存在量は約1~4%重量/容量である。

処方物を調製するための好ましい方法は、表面活性剤中のイベルメクチン、補助溶媒及び基質を混合することである。この時、最終処方物中に於て助力する緩衝剤及び他のアジュバントを加えることも可能である。次いで水を加えて所望する容量、又はそれに近い容量にし、もし必要ならば至適安定性が得られるように、pHを6.0~8.5の範囲に調節する。最終容量を希望する量に調節し、溶液をオートクレーブ滅菌又はメンブレン濾過滅菌により安定化させる。

上述の補助溶媒及び基質を使用することにより、イベルメクチン水溶液の安定性はこのようにして非常に増加する。このような補助溶媒及び基質が存在しないと、表面活性剤中のイベルメクチンと水を混合することによつて形成されるイベルメクチン溶液は、室温で1ヶ月当り50%の安定性を示すことが観察

(13)

チンの安定性を劇的に増加させることが見出されているものであるが、非経口又は経口投与に適した水と混ざり合う有機溶媒である。そのような補助溶媒の例として、グリセロール、フォルマル、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール等があげられる。好ましい補助溶媒は、非経口投与用にはグリセロール、フォルマルであり、経口投与用にはプロピレングリコールである。補助溶媒は最終処方物中に10~40%容量/容量となるように加える。

それ単独で、或は補助溶媒と組み合わせて、処方物を安定化させるために使用する基質は、ベンジルアルコール、リドカイン、パラベン、コリン等である。ベンジルアルコールとリドカインは好ましい基質であり両者とも単一処方物中に使用され、良い結果を得ている。基質は最終処方物中の濃度が約1~5%重量/容量となるようにする。ベンジルアルコールの存在量は、特に約1~5%容量/容量であ

(12)

された。このことは僅か1ヶ月の後に、イベルメクチンの50%が消失するということがある。補助溶媒又は基質を表面活性剤と組み合わせることにより、安定性は2ないし3ヶ月で約10%と劇的に増加し、1ヶ月当りのイベルメクチン活性の減少は約5%となる。補助溶媒及び基質の両方を表面活性処方物中に使用する場合、形成する水性組成物の安定性は、更に劇的に増加し、2ないし3年間での活性の減少は5%より小となる。

補助溶媒と基質を使用することによつて生ずる、この劇的かつ予期せざる安定化効果の理由は、完全には理解されていない。我々は学説に拘束されることを望んではないけれども、イベルメクチンと基質による初期のミセルの形成後、このミセルは表面活性剤によつて取り囲まれているが依然として水はこのミセルの中へ投入することが可能、或はそうでなければイベルメクチンと接触することが可能であるように思われる。補助溶媒と基質

(14)

は明らかにミセルに水和している水を置換し、ミセルの外表面に接触している水からイベルメクチンを隔離し、従つてイベルメクチンに対する水の反応を減少させ、生成した溶液の安定性を増加させる。

生成した溶液は、非水性処方物のすべての欠点を取り除いており、一方非経口又は経口処方物に要求される性質を保持している。この溶液は化学的にも物理的にも安定であり、粘度が低く注射を容易に行うことができ、注射部位に何らの刺激又は組織の破壊を与えず、経口投与した場合不快な感じを与えず、またこの溶液はイベルメクチンが沈殿することなく自由に水でうすめることが可能であり、イベルメクチンは速かに吸収され、溶液を低価格で生産することができる。

従つて、本例のイベルメクチンによつて供給される水溶液の予期せざる安定性により、非経口又は経口投与用に完全に満足すべき処方物が調製できるということが明らかである。

(15)

3. 1 N HCl を用いてpHを6.2に調節する。
4. 注射用の水を加えて液量を調節する。
5. オートクレーブ、又はメンブラン濾過により滅菌し、無菌的に包装する。

実施例 2.

イベルメクチン注射用溶液 (20 mg/ml)

組成

MK-933	2. %重量/容量
ツイン (TWEEN) 80	12 %重量/容量
グリセロール フォルマル	25 %容量/容量
ベンジルアルコール	3 %容量/容量
リン酸2ナトリウム-無水	0.1 %重量/容量
リン酸1ナトリウム-1水和物	0.9 %重量/容量
注射用の水	十分量 100 %重量/容量

操作法

1. MK-933をツイン (TWEEN) 80、グリセロールフォルマル及びベンジルアルコールに溶かす。
2. 緩衝塩を溶液中に分散する。
3. 注射用の水を加え、透明な液が得られる。

(17)

本発明を用いた水性処方物の以下の実施例は本発明をより完全に理解するために示したものである。これらは本発明を制限すること意図したものではない。

実施例 1

イベルメクチン注射用溶液 (10 mg/ml)

処方

MK-933	1.0 %重量/容量
ツイン (TWEEN) 80	8 %重量/容量
グリセロールフォルマル	20 %重量/容量
リドカイン	2 %重量/容量
ベンジルアルコール	1 %容量/容量
注射用の水	十分量 100 %容量/容量
1 N HCl を用いてpHを0.2に調節	

操作法

1. MK-933とリドカインをツイン (TWEEN) 80、グリセロールフォルマル及びベンジルアルコールに溶かす。
2. 注射用の水を加えて最終液量の80%にする。

(16)

まで攪拌する。

4. 注射用の水により、溶液の容量を調節する。
5. オートクレーブ、又はメンブラン濾過により滅菌し、無菌的に包装する。

実施例 3.

イベルメクチン経口用溶液 (0.8 mg/ml)

処方

MK-933	0.08 %重量/容量
ツイン (TWEEN) 80	8.0 %重量/容量
プロピレングリコール	20 %容量/容量
ベンジルアルコール	3 %容量/容量
リン酸2ナトリウム-無水	0.1 %重量/容量
リン酸1ナトリウム-1水和物	0.9 %重量/容量
水、精製したもの	十分量 100 %重量/容量

操作法

1. MK-933をツイン (TWEEN) 80、プロピレングリコール、ベンジルアルコールに溶かす。
2. 緩衝液を溶液中に分散する。

(18)

3. 精製水を加え、透明な液が得られるまで
攪拌する。
4. 精製水で溶液の液量を調節し、包装する。

出 願 人：メルク エンド カムパニー

インコーポレーテッド

代理人：岡 部 正



安 井 幸



栗 林



倉 持



(19)